Bulletin d'information toxicologique

Volume 28, numéro 3, juillet 2012

Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique de l'Institut national de santé publique du Québec et du Centre antipoison du Québec.

Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale
Centre affilié universitaire
Centre antipoison du Québec

Institut national de santé publique Québec
Centre de toxicologie

Bulletin d'information toxicologique

Rédacteur en chef
Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur en chef adjoint
René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction
Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec ou du Centre antipoison du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2012)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :

RETOMBÉES DES MISES À JOUR DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS DANGEREUX DU NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH)

Delphine Merger, candidate au D. Pharm.
Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Cynthia Tanguay, B. Sc, M. Sc.
Coordonnatrice, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B. Pharm., M. Sc, MBA, FCSHP
Chef, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine et Professeur titulaire de clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Introduction

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) est l'institut fédéral américain habilité à faire des recherches et à établir des recommandations pour la prévention des maladies et des accidents professionnels. En septembre 2004, le NIOSH a lancé une alerte pour la prévention de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé.[1] Cette alerte recommandait des mesures de prévention pour la manipulation des médicaments réputés comme dangereux pour les travailleurs du secteur de la santé et des services sociaux et comportait une liste de 136 médicaments dangereux.

Au Québec, en réponse à cette alerte, l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales (ASSTSAS) a mis en place un comité composé de professionnels de la santé chargé d'établir des recommandations pour travailler de façon sécuritaire avec les médicaments dangereux. Résultat de cette collaboration, le Guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux a été publié en 2008.[2] Les mesures recommandées dans ce guide s'appliquent aux médicaments dangereux, tels que définis par le NIOSH.

La liste a été révisée une première fois en 2010, menant à l'ajout de 21 médicaments.[3] Le NIOSH publiera prochainement une nouvelle révision menant à l'ajout de 12 médicaments supplémentaires. Chaque révision de la liste touche de nombreux professionnels de la santé impliqués dans le circuit du médicament, notamment les pharmaciens, les médecins, les infirmières ainsi que toutes les personnes pouvant manipuler ces médicaments.

L'objectif de cet article est de présenter les dernières mises à jour de la liste des médicaments dangereux du NIOSH et de discuter des répercussions pratiques en pharmacie communautaire et hospitalière.

Santé et sécurité au travail

Québec

La Loi sur la santé et la sécurité du travail a été adoptée en 1979.[4] Elle porte sur la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Dans les annexes du Règlement sur la santé et la sécurité au travail associées à cette loi, on trouve plusieurs informations sur les substances retrouvées dans le milieu du travail, par exemple les valeurs d'exposition admissibles de certains contaminants de l'air.[5]

En ce qui concerne le milieu de la santé, il n'existe actuellement pas de définition juridique canadienne de médicaments dangereux. Néanmoins, il existe de nombreuses sources d'informations concernant les substances dangereuses rencontrées dans le travail; par exemple, le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) donne des informations sur l'utilisation sécuritaire des matières dangereuses dans les milieux de travail canadiens par des fiches signalétiques, d'étiquetage des produits et de programmes de formation destinés aux travailleurs.[6] Le service du répertoire toxicologique (RepTox) de la Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) donne également des renseignements sur les matières dangereuses utilisées dans le milieu du travail, par exemple, au niveau de l'identification, des propriétés toxicologiques et de la classification selon le SIMDUT. L'ASSTSAS informe aussi les travailleurs sur la santé et la sécurité au travail. Cette association québécoise propose des formations et participe à des travaux de recherche tels que le Guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. L'Ordre des pharmaciens du Québec informe les pharmaciens notamment par les bulletins d'informations professionnelles. En mai 2010, l'Ordre a publié un bulletin sur la manipulation des médicaments dangereux en pharmacie, principalement en milieu communautaire.[7]

En outre, des renseignements sur les risques inhérents aux médicaments dangereux sont disponibles dans les monographies des produits. La monographie d'un médicament est un document scientifique produit par le fabricant, selon des lignes directrices de Santé Canada, qui décrit ses propriétés, ses indications et son mode d'emploi. Elle contient tout autre renseignement (p. ex., les études toxicologiques) pour une utilisation sûre, efficace et optimale de chaque médicament.[8] Ces monographies se retrouvent notamment dans le Compendium des produits et spécialités (CPS - version papier et en ligne) publié par l'Association des pharmaciens du Canada et dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Il faut savoir qu'une monographie plus détaillée que celle publiée dans le CPS est souvent disponible auprès du fabricant.

Les fiches signalétiques par médicament et produits chimiques, de type *Material Safety Data Sheet* (MSDS), donnent également des renseignements sur les propriétés physiques, la toxicité, les effets sur la santé, les mesures d'aide d'urgence, la réactivité, le stockage, l'élimination, l'équipement de protection nécessaire ainsi que les mesures à prendre en cas de fuite accidentelle. Les fiches signalétiques contiennent aussi des renseignements sur les méthodes de travail sûres et les mesures de précautions à prendre lors de la manipulation du produit concerné.

États-Unis

Aux États-Unis, l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) fait partie du ministère du Travail; elle est chargée de créer et de faire appliquer les lois pour assurer la sécurité des travailleurs. Contrairement à l'OSHA, le NIOSH n'est pas un organisme d'application. Le NIOSH est un organisme de recherche. Il crée des normes qui sont généralement incorporées aux règlements de l'OSHA qui est tenue de les faire appliquer.

La définition de médicament dangereux utilisée par le NIOSH est basée sur la définition donnée par l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en 1990.[9] Le NIOSH emploie le terme de médicament dangereux lorsque le médicament présente une ou plusieurs caractéristiques suivantes :

- cancérogène : substances susceptibles de favoriser ou provoquer le développement d'un cancer;
- génotoxique : substances pouvant endommager le matériel génétique et provoquer des mutations;
- toxique pour la reproduction : substances ayant un effet sur la fertilité;
- toxique pour un organe : substances ayant un effet toxique sur un organe ou sur la santé;
- tératogène : substances susceptibles de provoquer des malformations congénitales par action sur l'embryon;
- substances dont la structure et la toxicité ressemblent à celles d'un autre médicament dangereux.

À propos de la liste de médicaments dangereux du NIOSH

Un comité d'experts

En 2004, 35 auteurs ont contribué à la publication d'une première alerte pour la prévention de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé. Les auteurs provenaient de différents milieux industriels (c.-à-d. fabricants) et professionnels (c.-à-d. employés de NIOSH, d'universités américaines et d'associations incluant l'ASHP). Les objectifs de l'alerte étaient de présenter les risques associés à la manipulation des médicaments dangereux, de donner des recommandations pour une manipulation sécuritaire et d'établir une liste de médicaments dangereux.

Cinq cas d'exposition ont été rapportés dans l'alerte initiale afin d'illustrer concrètement les risques d'exposition professionnelle soit :

1. une infirmière exposée à de la carmustine,
2. une pharmacienne qui a développé un cancer pouvant être relié à sa pratique professionnelle bien que la relation de cause à effet n'ait pas été établie dans la littérature et dans ce cas,
3. une infirmière d'oncologie qui a développé un asthme allergique,

4. un dysfonctionnement de l'enceinte de préparation ayant entraîné une augmentation de biomarqueurs génétiques chez le personnel et,
5. un aide-soignant ayant développé à deux reprises des réactions allergiques après avoir manipulé l'urine de patients qui avaient reçu de la vincristine et de la doxorubicine.

Pour établir la liste des médicaments dangereux, les auteurs se sont référés à cinq sources documentaires à savoir :

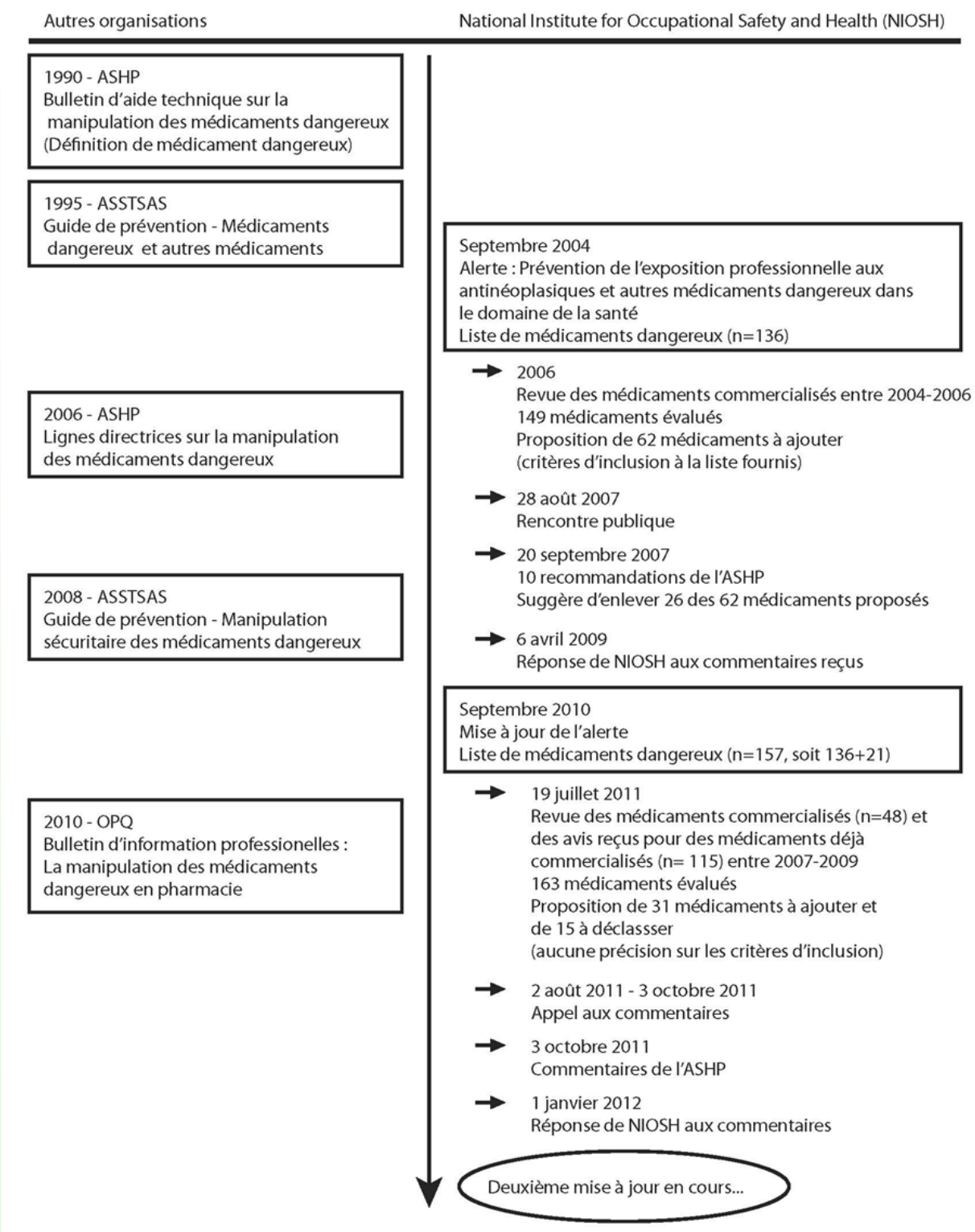
1. les fiches MSDS des fabricants,
2. les monographies approuvées par la Food and Drug Administration (FDA),
3. les avis de mises en garde provenant des fabricants, de la FDA et d'autres professionnels ou organisations,
4. les études et cas exposés publiés dans des journaux scientifiques et
5. les recommandations établies par d'autres organismes.

Mise à jour

La première liste de médicaments dangereux comptait 136 médicaments dangereux. Bien qu'une mise à jour de la liste eût été initialement prévue chaque année, devant l'ampleur de la tâche, la première mise à jour a été publiée en 2010. Vingt-et-un médicaments réputés dangereux ont été ajoutés à la liste initiale de 2004, pour un total de 157 médicaments dangereux.[10] En date de juin 2012, une seconde mise à jour de la liste est en cours de réalisation. À chacune des mises à jour, le NIOSH procède à une consultation publique et les documents disponibles comportent une proposition d'ajout de 31 nouveaux médicaments dangereux et le déclassement de 15 médicaments déjà inscrits à la mise à jour précédente.[11, 12]

La figure 1 (page suivante) présente les différentes étapes des mises à jour de la liste NIOSH.

Figure 1 – Étapes des mises à jour de la liste des médicaments dangereux


Autres organisations
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
1990 - ASHP
Bulletin d'aide technique sur la manipulation des médicaments dangereux (Définition de médicament dangereux)
1995 - ASSTSAS
Guide de prévention - Médicaments dangereux et autres médicaments
Septembre 2004
Alerte : Prévention de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans le domaine de la santé
Liste de médicaments dangereux (n=136)
2006
Revue des médicaments commercialisés entre 2004-2006
149 médicaments évalués
Proposition de 62 médicaments à ajouter
(critères d'inclusion à la liste fournis)
2006 - ASHP
Lignes directrices sur la manipulation des médicaments dangereux
28 août 2007
Rencontre publique
20 septembre 2007
10 recommandations de l'ASHP
Suggère d'enlever 26 des 62 médicaments proposés
2008 - ASSTSAS
Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux
6 avril 2009
Réponse de NIOSH aux commentaires reçus
Septembre 2010
Mise à jour de l'alerte
Liste de médicaments dangereux (n=157, soit 136+21)
2010 - OPQ
Bulletin d'information professionelles : La manipulation des médicaments dangereux en pharmacie
19 juillet 2011
Revue des médicaments commercialisés (n=48) et des avis reçus pour des médicaments déjà commercialisés (n= 115) entre 2007-2009
163 médicaments évalués
Proposition de 31 médicaments à ajouter et de 15 à déclassser
(aucune précision sur les critères d'inclusion)
2 août 2011 - 3 octobre 2011
Appel aux commentaires
3 octobre 2011
Commentaires de l'ASHP
1 janvier 2012
Réponse de NIOSH aux commentaires
Deuxième mise à jour en cours...

Consultations réalisées par le NIOSH

Lors de chaque mise à jour, le NIOSH a fait appel aux commentaires publics. Lors de la première mise à jour, l'ASHP a fait part de ses commentaires dans une lettre datée du 20 septembre 2007. L'ASHP met en évidence les conséquences éventuelles sur les pratiques pharmaceutiques de l'ajout d'un médicament à la liste.[13] Dans cet écrit, l'ASHP expose ses dix points de vue concernant la mise à jour de la liste des médicaments dangereux et suggère de retirer 26 des 62 médicaments proposés. Cette lettre a sans doute contribué au fait que la première mise à jour n'ait été publiée qu'en 2010. Finalement, seulement quatre de ces 26 médicaments ont été ajoutés à la mise à jour 2010, à savoir la rasagiline mesylate, l'entécavir, la paroxétine hydrochloride et la rispéridone. Le 6 avril 2009, le NIOSH a publié sa réponse définitive aux commentaires reçus.[14]

Afin d'illustrer le processus de consultation et les points de vue proposés, nous résumons, ci-après, les commentaires d'une vingtaine de personnes ou associations qui ont répondu à cette consultation. Les commentaires sont disponibles en ligne.[15]

- Un représentant de l'Indiana University Health a demandé au NIOSH que les statines, les benzodiazépines, les antiépileptiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antiarythmiques, la tétracycline et les antipsychotiques ne soient pas ajoutés à la liste 2012. Ces médicaments devraient être ingérés en très grande quantité par les travailleurs pour être considérés comme dangereux. NIOSH répond que les statines ne seront pas ajoutées à la liste de médicaments dangereux compte tenu de la dose nécessaire à l'exposition pour être réputée dangereuse.
- Un représentant de Bristol Myers Squibb détenteur de l'avis de conformité de l'efavirenz a demandé à ce que ce médicament ne soit pas ajouté à la liste 2012 étant donné qu'il fallait de hautes doses pour être toxiques. NIOSH répond que l'efavirenz ne sera pas ajouté à la liste de médicaments dangereux compte tenu des données fournies par le fabricant.
- Un représentant de Televance, fabricant du televancin, a demandé à ce que ce médicament ne soit pas ajouté à la liste de 2012 étant donné que des doses élevées étaient nécessaires pour être toxiques et qu'il était impossible que ces doses soient absorbées par exposition professionnelle. NIOSH répond qu'il a considéré les données, mais maintenu le televancin à la liste.
- Un représentant de l'ASHP recommande au NIOSH de classer différemment la paroxétine, l'acide valproïque, la carbamazépine et le nilotinib lorsque le risque se porte à une population spécifique (c.-à-d. les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées) afin d'appliquer les mesures de précautions seulement à ces personnes et non à tous les travailleurs. NIOSH répond qu'il désire conserver une seule liste de médicaments dangereux et ne souhaite pas faire de sous-catégories de médicaments dangereux.
- Ainsi, en suivi aux commentaires reçus, NIOSH a décidé de ne pas ajouter à la liste 2012 les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pitavastatine, simvastatine), l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (efavirenz), un antiépileptique (rufinamide).

Portait de la liste de médicaments dangereux de 2004 à 2012

La liste de médicaments dangereux de 2004 comprenait 136 médicaments, celle de 2010 en comprenait 157 et celle de 2012 pourrait en contenir 173. Cent dix-neuf médicaments sont communs aux trois listes. Dans la liste de 2004, on trouvait 89/136 (65 %) agents cytotoxiques (classe AHFS 10:00), 101/157 (74 %) en 2010 et 103/173 (76 %) en 2012. En ce qui concerne les agents anti-infectieux (classe AHFS 8:00), on en trouvait 8/136 (6 %) en 2004, 9/157 (7 %) en 2010 et 11/157 (8 %) en 2012. Les médicaments du système nerveux central (SNC) (classe AHFS 28:00) présentent la croissance la plus importante puisque la liste de 2004 ne contenait aucun médicament de cette classe, contre quatre médicaments sur 157 (3 %) en 2010 et 13 médicaments sur 173 (10 %) en 2012. Il y a donc trois fois plus de médicaments appartenant à cette classe en 2012 qu'en 2010. Le tableau 1 (page suivante) présente le nombre de médicaments par classe thérapeutique AHFS retrouvés dans les listes des médicaments dangereux de 2004 et de 2010 et dans la liste préliminaire de 2012.

Tableau 1 – Nombre de médicaments dangereux selon la classe AHFS dans les listes de médicaments dangereux de 2004, 2010 et de 2012 (liste préliminaire)

Classe selon l'American Hospital Formulary Service (AHFS)		Nombre de médicaments inclus dans la liste		
		2004	2010	2012*
10:00	Antinéoplasiques	74	88	89
10:00	Antinéoplasiques sodiques	1		
10:00	Antinéoplasiques (inhibiteurs des récepteurs de la GnRH)			1
12:16.04.04	Alpha-bloquants non sélectifs			1
20:16	Hématopoiétiques			1
24:04.04	Antiarythmiques			1
24:06.08	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase			2
24:12.92	Vasodilatateurs		1	2
28:12.08	Benzodiazépines			1
28:12.92	Divers anticonvulsivants		1	6
28:16.04.20	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine		1	2
28:16.08.04	Antipsychotiques atypiques		1	2
28:36	Antiparkinsoniens		1	1
28:36.20.04	Dérivés de l'ergot agonistes des récepteurs de dopamine			1
52:04.06	Antiviraux	2	1	1
68:04	Corticostéroides			1
68:08	Androgènes	3	3	3
68:12	Anovulants	2	2	2
68:16.04	Oestrogènes	6	6	5
68:16.12	Oestrogènes agonistes-antagonistes	1	1	1
68:18	Gonadotrophines	4	4	4
68:32	Progestatifs	1	2	2
76:00	Ocytociques	4	4	4
8:12	Antibiotiques	1		
8:12.08	Antibactériens		1	1
8:12.24	Tétracyclines			1
8:12.28.16	Glycopeptides			1
8:18	Antiviraux	4		
8:18.08.16	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse			1
8:18.32	Antiviral nucléosidique		5	5

Tableau 1 – Nombre de médicaments dangereux selon la classe AHFS dans les listes de médicaments dangereux de 2004, 2010 et de 2012 (liste préliminaire) (suite)

Classe selon l'American Hospital Formulary Service (AHFS)		Nombre de médicaments inclus dans la liste		
		2004	2010	2012*
8:18:08	Antirétroviraux	1	1	1
8:30.92	Antiprotozoaires		1	
8:40	Anti-infectieux divers	2	1	1
80:12	Vaccins	1	1	1
84:92	Peau et muqueuses, divers		3	3
84:36	Divers agents peau et muqueuses	3	1	1
84:16	Stimulants croissance et prolifération	1	2	2
88:04	Vitamine A			1
91:44	Divers agents thérapeutiques (agents immunosuppresseurs)			1
92:00	Autres médicaments (agents immunosupresseurs)	2	2	2
92:00	Autres médicaments (antagoniste de la GnRH)	2		
92:00	Autres médicaments (inhibiteur de la 5-alpha réductase)	2		
92:00	Autres médicaments (antinéoplasique)	1		
92:00	Autres médicaments (immunomodulateur)	1		
92:00	Autres médicaments (immunosuppresseur)	2		
92:00	Autres médicaments (inhibiteur de la mitose)	1		
92:08	Autres médicaments (inhibiteur de la 5-alpha reductase)		2	2
92:16	Autres médicaments (antigoutteux)		1	1
92:20	Autres médicaments (modificateur de la réponse biologique)		2	2
92:24	Inhibiteurs de la résorption osseuse			1
92:36	Autres médicaments (antinéoplasique)		1	1
92:40	Autres médicaments (antagoniste de la GnRH)		2	2
92:44	Autres médicaments (immunosuppresseur)		3	3
Non classé AHFS			2	2
Non classé AHFS (antinéoplasique)		13	9	3
Non classé AHFS (oestrogène synthétique non stéroïdien)		1	1	1
Total		**136**	**157**	**173**

* La liste de 2012 est une liste préliminaire.

À propos de la classe de médicaments du SNC

Afin d'explorer les retombées pharmaceutiques de l'ajout d'un médicament à la liste de médicaments dangereux, nous présentons de façon plus détaillée des données relatives à la classe thérapeutique des médicaments du SNC.

La liste de 2010 comportait quatre médicaments appartenant à la classe des médicaments du SNC, classe AHFS 28:00 soit la paroxétine HCl, la rasagiline, la rispéridone et le zonisamide. Neuf médicaments appartenant à cette classe (c.-à-d. le clonazépam, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la rufinamide, l'acide valproïque/divalproate de sodium, le vigabatrin, la paroxétine mésylate, le ziprasidone HCl, la cabergoline) étaient dans les propositions de la seconde mise à jour de la liste des médicaments dangereux. Après les commentaires publics reçus en 2011, le NIOSH a décidé de retirer le rifunamide de la liste au vu des données apportées par le fabricant. Les douze autres médicaments sont couramment utilisés en pharmacie communautaire et en établissement de santé. Selon l'ASHP, classer ces médicaments dans la catégorie médicaments dangereux risque d'avoir d'importants impacts économiques et pratiques. En effet, pour la manipulation des médicaments dangereux non injectables, l'ASHP recommande l'utilisation d'équipement (enceinte de préparation de classe I) afin d'éviter la dispersion de poudre pendant le broyage ou le fractionnement des comprimés.[16] Plusieurs intervenants ont interpellé le NIOSH à propos de l'écrasement des comprimés aux fins d'administration par sonde ou autrement. Certains intervenants ont mis en évidence le fait que certains de ces médicaments du SNC (p. ex., le clonazépam, le ziprasidone) ont été ajoutés à la liste de médicaments dangereux et pas d'autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique (p. ex., la fluoxétine n'a pas été ajoutée, mais fait partie de la même classe que la paroxétine).

Le cas de la paroxétine

Dans une étude descriptive de cohorte rétrospective menée entre 2005 et 2009 chez les adultes québécois assurés par le régime public d'assurance médicaments à l'aide des données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), on y note que la prévalence de l'usage des antidépresseurs est passée de 13,3 % en 2005 à 14,4 % en 2009.[17] Ainsi, la manipulation d'antidépresseurs en pharmacies communautaires est importante et en hausse au Québec. Compte tenu de cette hausse et de la controverse entourant l'ajout de la paroxétine à la liste de médicaments dangereux de 2010, nous présentons les données primaires utilisées par les experts pour attribuer un ou plusieurs des cinq critères relatifs aux médicaments dangereux.

La paroxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Cette molécule est très lipophile et diffuse largement dans l'organisme.[18] Selon les critères du NIOSH, la paroxétine est classée comme un médicament dangereux pour ses effets potentiellement cancérogènes et de toxicité pour la reproduction. Selon la FDA, elle est classée dans la catégorie de risque D en cas de grossesse, signifiant qu'il existe des évidences positives de risque pour le fœtus humain, mais les bénéfices d'un emploi chez la femme enceinte peuvent être acceptables malgré ce risque. Dans la monographie du produit de la paroxétine, on trouve les éléments suivants : « concernant la carcinogénicité, on a observé une augmentation significative des

hépatomes malins chez les souris mâles à la dose de 1 mg/kg par jour. (…) concernant la toxicité sur la reproduction, la paroxétine a provoqué une altération de la fonction reproductrice chez le rat lorsqu'elle était administrée à des doses de 15 et de 50 mg/kg. Cette toxicité peut s'expliquer par le fait que la sérotonine et les modulateurs de cette amine affectent la fonction reproductrice des animaux ». Aucun effet tératogène et immunotoxique n'a été décrit dans la monographie.

Les ISRS ont fait l'objet de plusieurs études sur les effets toxiques pendant la grossesse et jusqu'à présent, seule la paroxétine serait associée à une augmentation de risque de malformations, notamment cardiovasculaire. Le risque absolu global de malformations congénitales serait estimé à 4 % comparativement à 3 % pour la population générale.[19] Le tableau 2 présente les éléments disponibles sur lesquels le comité expert du NIOSH s'est référé pour classer la paroxétine parmi les médicaments dangereux.[20]

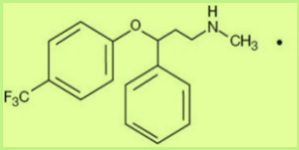
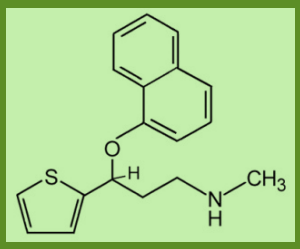
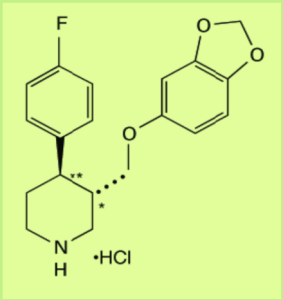
Tableau 2 – Éléments justificatifs du classement de la paroxétine parmi les médicaments dangereux[22]

L'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse augmente le risque d'anomalies cardiaques[23] La paroxétine est un des ISRS les plus documentés au cours de la grossesse avec 7500 cas d'expositions rapportés dans la littérature. Deux méta-analyses ont été réalisées pour statuer sur l'exposition au cours du premier trimestre et le risque d'anomalies cardiaques. Les résultats de ces deux méta-analyses diffèrent. O'Brien et collab. ont mené une méta-analyse en 2008. Sur les neuf études incluses, ils concluent que l'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse n'augmente pas le risque de malformations cardiaques.[24] Wurst et collab. ont mené une méta-analyse en 2010. Cette méta-analyse inclut 20 études. Ils concluent qu'il y a augmentation du risque de malformations cardiaques.[25]	**L'exposition à 1/6 de la dose maximale de paroxétine recommandée chez l'humain pendant l'allaitement augmente la mortalité chez les bébés rats pendant les quatre premiers jours d'allaitement** **L'exposition à la paroxétine augmente les tumeurs lymphoréticulaires (ganglions) chez les rats mâles** **L'exposition à 2,9 fois la dose recommandée chez l'humain réduit le taux de grossesse chez les rates** Ces trois derniers points ne sont pas retrouvés dans la monographie du produit, et aucune référence n'apparaît dans le document du NIOSH les concernant.
L'exposition à la paroxétine au cours du troisième trimestre de grossesse entraîne des facteurs de comorbidités (c.-à-d. détresse respiratoire, hypertension pulmonaire chez le nouveau-né) Costei et collab. ont rapporté 55 cas de nouveaux-nés qui avaient été exposés à la paroxétine pendant le troisième trimestre de la grossesse. Sur les 55 nouveaux-nés, 12 présentaient des complications. Neuf sur 12 présentaient une détresse respiratoire, 2/12 une hypoglycémie et 1/12 une jaunisse.[26] Pryse-Phillips et collab. rapportaient en 2003 que l'exposition aux ISRS n'était pas toujours bien documentée.[27]	**L'exposition à la paroxétine est associée à l'augmentation d'un marqueur de cancer** On retrouve également dans la littérature un cas rapporté en Turquie qui impliquerait la paroxétine dans l'augmentation d'un marqueur de cancer colorectal, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).[28] De plus, deux cas de nécrose de l'épiderme chez des patients traités par de la paroxétine ont également été rapportés dans la littérature.[29, 30]

Au vu de l'ensemble de ces données, la paroxétine a été classée comme médicament dangereux. Le comité a retenu comme motifs d'inclusion à la liste, l'augmentation du risque d'anomalies cardiaques après une exposition pendant le premier trimestre de grossesse, l'augmentation du risque de malformations congénitales, ainsi que de nombreuses complications après une exposition pendant le troisième trimestre de grossesse.[20] Ces motifs soutiennent le risque de toxicité pour la reproduction; toutefois, parmi les données publiées du NIOSH, nous n'avons pas été en mesure de retracer les motifs relatifs au risque de cancérogénicité. Les hépatomes malins chez les souris mâles décrits dans la monographie en sont-ils à l'origine?

À titre indicatif, nous avons comparé les structures et données relatives aux risques de la fluoxétine, de la duloxétine et de la paroxétine. Ces trois antidépresseurs possèdent une amine secondaire. Si la duloxétine est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, la fluoxétine est similaire à la paroxétine et inhibe sélectivement le recaptage de la sérotonine spécifiquement. De cette comparaison, nous ne pouvons expliquer avec certitude les risques associés à la paroxétine et l'absence de risque similaire pour la fluoxétine et la duloxétine. Le tableau 3 (page suivante) illustre la structure chimique, le régime posologique suggéré et les données relatives à la toxicité.

Tableau 3 – Caractéristiques de trois inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : paroxétine, fluoxétine et duloxétine[31]

Antidépresseur	Structure chimique	Régime posologique quotidien	Toxicité selon la monographie canadienne du fabricant
Fluoxétine (RS)-N-méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]-propan-1-amine		20 à 80 mg	• Études de cancérogénicité : pas d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni de mortalité chez les rats; aucun effet oncogène observé chez les souris (0,45; 2 et 9 mg/kg/jour) •Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates (2;5;12,5 mg/kg/jour)
Duloxétine (+)-(S)-N-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine		20 à 60 mg	• Études de cancérogénicité : pas d'augmentation de l'incidence des néoplasmes chez les rats et souris (27 et 36 mg/kg/jour); incidence accrue des carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires attribués à une induction enzymatique chez les souris (144 mg/kg/jour) • Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez les rats et les lapins (45 mg/kg/jour) •Une toxicité dermique est identifiée
Paroxétine (-)-trans-5-(4-p-fluorophényl-3 -pipéridylméthoxy)-1,3-benzodiozole chlorhydrate		12,5 à 75 mg	• Études de cancérogénicité : aucun pouvoir cancérogène n'a été mis en évidence chez des rats (1,5 et 20 mg/kg par jour); une augmentation des hépatomes malins s'est produite chez les souris mâles (1 et 5 mg/kg) • Études sur la reproduction : altération de la fonction reproductrice du rat aux doses de 15 et 50 mg/kg • Études sur la tératogénicité : aucun effet tératogène chez les rats et les lapins

Enjeux pharmaceutiques

Si la manipulation de formes orales et injectables de médicaments dangereux de type anti-néoplasique fait peu l'objet de controverses et est clairement balisée par les guides et lignes directrices de nombreux organismes, l'ajout croissant à la liste de médicaments dangereux de formes orales solides non utilisées en oncologie (p. ex., antidépresseurs, antiépileptiques, immunosuppresseurs, etc.) pose différents défis à la pratique pharmaceutique tant en officine qu'en établissement de santé. Doit-on séquestrer ces médicaments dangereux non anti-néoplasiques des autres? Doit-on se ganter lors de leur manipulation? Peut-on mettre ces formes orales solides dans les équipements de robotisation? Faut-il prévenir les patients et les tiers du risque lié à leur contact cutané possible? Doit-on traiter les déchets de ces médicaments différemment des autres médicaments non dangereux? C'est dans cette perspective que nous avons réalisé cette mise à jour et que nous proposons les recommandations qui suivent.

L'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) avait publié une communication sur le sujet en mai 2003.[21] La plupart des consignes ont été revues à la faveur de l'alerte NIOSH et du guide de prévention de l'ASSTSAS et le nouveau bulletin d'informations professionnelles de l'OPQ sur le sujet a été publié en 2010 (numéro 169). Afin de statuer sur les meilleures pratiques relatives aux formes orales solides de médicaments dangereux, nous avons regroupé au tableau 4 les recommandations de l'ASSTSAS (2008) et de l'OPQ (2010) de même que notre réflexion. Le tableau reprend la mise en forme thématique du guide de l'ASSTSAS.

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
4. Mesures générales de prévention 4.1.1 Identifier un responsable du programme de gestion préventive des dangers reliés à l'utilisation des médicaments dangereux au sein de l'établissement. 4.1.4 Mettre sur pied un programme de formation continue et d'orientation 4.1.6 Vérifier l'intégrité des contenants de médicaments dangereux tout au long du circuit du médicament. 4.1.7 Porter des équipements de protection appropriés pour la manipulation des médicaments dangereux et des déchets cytotoxiques.	**I. Outils de référence** • Il serait fort utile d'assigner un pharmacien, au sein de votre équipe, à la lecture de ce guide [Guide de l'ASSTSAS]; ce collègue pourrait, par la suite, déterminer les actions à entreprendre dans votre milieu, dont la formation à donner aux employés. **III. Formation** • Tous les employés doivent recevoir, au moment de l'embauche, une formation leur permettant de reconnaître les médicaments qui nécessitent des précautions de manipulation, de conservation, de destruction de même qu'une formation sur la manipulation des médicaments dangereux, notamment les antinéoplasiques.	• S'assurer qu'un programme de formation clair et adapté à tout le personnel est en vigueur.

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
5. Réception et transport 5.3.2 S'assurer que les contenants de livraison de médicaments dangereux provenant de fabricants et de distributeurs comportent une identification adéquate. 5.3.4 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement.	• Pas de mention explicite, mais la section **IV Manipulation des médicaments dangereux** s'applique lors de toute manipulation, incluant la réception et le transport.	• S'assurer que le personnel qui réceptionne les produits est conscient de ce qu'il manipule; les médicaments dangereux non antinéoplasiques ne comportent généralement aucune mention spécifique (pas de sigle/pictogramme); le pharmacien doit avoir une liste des produits cibles et il est prudent de porter des gants au déballage et minimalement de se laver les mains dès le déballage complété.
6. Déballage et entreposage 6.3.1 Aménager une zone de déballage et de nettoyage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur. 6.3.2 Porter des éléments de protection adéquats. 6.3.3 Mettre sur pied une procédure de déballage et de nettoyage 6.3.4 Jeter de façon sécuritaire les contenants de livraison et les contenants de médicaments dangereux. 6.3.5 Aménager une zone d'entreposage conforme limitant les risques d'exposition pour le manipulateur 6.3.6 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.	**III. Formation** • (…) doivent être regroupés et rangés séparément des autres médicaments. • Pour les médicaments antinéoplasiques, les espaces de rangement doivent être identifiés clairement avec le symbole de danger « Cytotoxique ». • Identifier les autres médicaments de la liste du NIOSH avec une étiquette « Précaution ».	• Mettre en place un système de rangement séparé et identifié; il apparaît souhaitable de regrouper tous les médicaments dangereux dans une zone distincte, visible qui facilite les précautions appliquées et l'entretien conforme.
8. Préparation des médicaments 8.3.1 Porter des équipements de protection adéquate. 8.3.5 Étiqueter adéquatement les médicaments dangereux en évitant la contamination microbienne et environnementale. 8.3.6 Nettoyer les contenants de médicaments dangereux destinés à l'administration. 8.3. Choisir un format de poubelle adéquat. 8.3.9 Assurer une protection optimale pour les préparations non stériles de médicaments dangereux oraux.	**IV. Manipulation des médicaments dangereux** • Le personnel professionnel et technique doit, au minimum, porter une paire de gants non poudrés (approuvés pour les manipulations d'antinéoplasiques) pour effectuer le décompte des médicaments et pour manipuler les déchets dangereux.	• S'assurer que le matériel est adéquat et disponible. • S'assurer que le personnel sait qu'il n'est pas recommandé de couper les médicaments dangereux. • S'assurer que vos équipements robotisés ne contiennent pas de médicaments dangereux.

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
8.3.9.1 Le personnel exposé doit porter une blouse de protection et une paire de gants conformes pour les préparations non stériles de médicaments et deux paires de gants conformes pour les préparations topiques ou liquides. 8.3.9.2 Une zone de travail devrait être délimitée et des équipements devraient être réservés pour la préparation de médicaments dangereux. 8.3.9.3 La préparation des crèmes, onguents, solutions orales ainsi que l'écrasement de pilules de médicaments dangereux devraient se faire dans un environnement protégé (hotte de classe I ou de classe II). 8.3.9.4 Les équipements robotisés ne devraient pas être utilisés pour les comprimés de médicaments dangereux. 8.3.9.5 La pharmacie doit limiter les manipulations des médicaments dangereux par les autres professionnels de santé. Les doses unitaires de médicaments dangereux sous forme orale liquide devraient être préparées à la pharmacie dans une seringue orale prête à administrer. 8.3.9.6 Le matériel utilisé pour la préparation de formes orales de médicaments dangereux doit être jeté dans les poubelles de déchets cytotoxiques.	• Porter une blouse de protection (jetable de préférence) fournit une protection additionnelle non négligeable au manipulateur et à son environnement. • Il est fortement recommandé de (…) consulter et (…) appliquer [les recommandations de la section 8.3.9 du Guide de l'ASSTSAS]. • Le matériel utilisé pour la préparation des médicaments et produits dangereux (balance, compte-pilules, spatules, etc.) ne doit pas servir à la préparation d'autres médicaments. • Selon le médicament à préparer, les préparations doivent être effectuées dans un environnement protégé, c'est-à-dire sous une enceinte de sécurité biologique (hotte à flux laminaire vertical, avec vitre de protection avant et évacuation de l'air vers l'extérieur) ou une hotte chimique avec évacuation d'air vers l'extérieur. • Les préparations doivent se faire dans une salle à gradient de pression négatif pour éviter la contamination de l'entourage. • Le préparateur doit porter les vêtements de protection individuelle appropriés, notamment deux paires de gants (approuvés pour chimiothérapie), une blouse jetable, un masque, des lunettes de protection ou une protection faciale, des couvre-chaussures. • Il doit se laver les mains avec de l'eau et du savon avant et après le port de l'équipement de protection personnelle. • (…) il est recommandé de ne pas couper les médicaments dangereux. • La forme liquide du médicament, si elle est disponible, doit être privilégiée.	• Utiliser un compte-pilule et des fournitures dédiées aux manipulations, incluant le décompte physique des formes orales.

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
	• Les distributeurs automatisés ne doivent pas être utilisés pour compter les comprimés ou capsules de médicaments dangereux, de même que les ensacheuses et les autres équipements de robotisation permettant leur conditionnement.	
9. Transport et entreposage après la préparation 9.3.1 Transporter les médicaments dangereux de manière à éviter la contamination de l'environnement en cas de bris.	**III. Formation** • (…) doivent être regroupés et rangés séparément des autres médicaments. • Pour les médicaments antinéoplasiques, les espaces de rangement doivent être identifiés clairement avec le symbole de danger « Cytotoxique ». • Identifier les autres médicaments de la liste du NIOSH avec une étiquette « Précaution ». **V. Vente de médicaments dangereux** • La livraison des seringues doit se faire dans un contenant rigide. • (…) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (…) pour l'entreposage.	
10. Administration des médicaments 10.3.8 Utiliser une technique d'administration qui limite les risques d'exposition – administration par voie orale. 10.3.10 Utiliser une technique d'administration qui limite les risques d'exposition – administration par voie topique. 10.3.15 Utiliser des politiques de retour à la pharmacie des médicaments non utilisés qui limitent la contamination. 10.3.16 Assurer la disponibilité adéquate d'une trousse pour la gestion d'un déversement accidentel.	**V. Vente de médicaments dangereux** • Les fioles de produits injectables antinéoplasiques (comme celles de méthotrexate) ne doivent pas être vendues directement aux patients pour administration à domicile sans aucune préparation. • Les pharmaciens doivent limiter les manipulations de médicaments dangereux par les autres professionnels de la santé ainsi que par les patients.	

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
10.3.17 Établir des politiques et procédures pour réduire les risques d'exposition – administration à domicile.	• Des seringues, prêtes à administrer, avec un bouchon de type Luer-Lock, et une aiguille stérile emballée séparément, doivent être fournies aux patients. • (…) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (…) pour la manipulation sécuritaire du médicament.	• Il n'existe pas de consensus sur les précautions à enseigner aux patients quant à l'utilisation de médicaments dangereux; l'utilisation de la mention PRÉCAUTION sur les étiquettes est suggérée par certains, mais elle ne peut avoir d'impact si elle n'est pas associée à un feuillet d'information; d'un point de vue pratique, les patients et leurs tiers (c.-à-d. parents, enfants, proches, etc.) ne devraient pas manipuler de doses à main nue et devraient laisser les doses dans les contenants originaux; l'utilisation de pilulier récupérable nécessite forcément un lavage approprié (eau/savon).
12. Gestion des déchets, de l'exposition accidentelle, des déversements et des retours 12.3.1 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion des déchets de médicaments dangereux. 12.3.2 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion des déchets cytotoxiques à domicile. 12.3.3 Mettre en place des politiques et procédures concernant l'exposition accidentelle d'un travailleur. 12.3.4 Mettre en place des politiques et procédures concernant la gestion d'un déversement accidentel. 12.3.5 Mettre en place des politiques et procédures concernant l'envoi de médicaments dangereux.	**IV. Manipulation des médicaments dangereux** • Les gazes contaminées utilisées pour le nettoyage et séchage doivent être jetées avec les déchets dangereux. • Des gants doivent être portés durant le nettoyage des compte-pilules et ces derniers doivent également être détruits avec les déchets dangereux. **VI. Destruction du matériel utilisé pour l'administration de médicaments dangereux** • Les déchets dangereux doivent être détruits dans des incinérateurs autorisés, à haute température. • Ils ne doivent pas être jetés avec les déchets biomédicaux. • Des contenants, portant clairement et visiblement le symbole de danger cytotoxique, doivent être utilisés pour les déchets dangereux cytotoxiques.	• Il n'existe pas de normes juridiques sur les déchets médicamenteux au Canada ou au Québec; toutefois, l'Ordre et l'ASSTSAS recommandent que les médicaments soient détruits par l'entremise de sociétés spécialisées qui ont recours à l'incinération; il est acceptable de disposer des formes orales solides de médicaments dangereux avec les autres déchets pharmaceutiques s'ils sont traités par une société spécialisée et qu'ils sont incinérés.

Tableau 4 – Extraits des mesures de prévention pouvant être applicables à la manipulation de formes orales solides de médicaments dangereux utilisés en pharmacie communautaire et hospitalière (suite)

ASSTSAS (2008)	OPQ (2010)	Nos commentaires
	• Ainsi, les pharmaciens doivent avoir recours à une entreprise spécialisée dans la destruction des médicaments cytotoxiques ou des déchets biomédicaux cytotoxiques. • Les contenants et les pots ayant contenu des médicaments dangereux doivent aussi être éliminés avec les déchets dangereux. **V. Vente de médicaments dangereux** • (…) le pharmacien qui remet des seringues de médicaments cytotoxiques au patient doit s'assurer que ce dernier a bien reçu la formation (…) pour l'élimination des déchets produits.	• À domicile, il faut encourager les patients à rapporter tout déchet pharmaceutique et particulièrement ceux de type médicaments dangereux.
13. Hygiène et salubrité 13.3.1 Mettre sur pied un programme d'hygiène et de salubrité pour limiter l'exposition aux médicaments dangereux. 13.3.2 Porter des équipements de protection adéquats.	**IV. Manipulation des médicaments dangereux** • Les compte-pilules utilisés pour le décompte des formes orales solides de médicaments dangereux doivent être décontaminés et donc être nettoyés après chaque utilisation avec une gaze imbibée d'eau et de détergent (de type domestique ou un Wet-OnesMD), rincés avec une gaze imbibée d'eau, puis asséchés. • Des gants doivent être portés durant le nettoyage des compte-pilules.	• S'assurer que le personnel n'utilise pas l'alcool pour nettoyer les comptes pilules; l'alcool suffit à « désinfecter », mais n'est généralement pas suffisant pour diluer et nettoyer.
15. Surveillance environnementale, biologique et médicale 15.3.2 Mettre en place un programme de surveillance environnementale. 15.3.3 Mettre en place un registre des expositions accidentelles. 15.3.4 Adopter des règles en ce qui concerne le retrait des travailleuses ou travailleurs exposés aux médicaments dangereux de type antinéoplasiques dans certaines situations.	• Aucune mention.	• Le programme de surveillance environnementale suggérée par l'ASSTSAS s'applique avant tout au réseau de la santé; nous avons réalisé récemment une étude auprès de 20 pharmacies communautaires au Québec et les résultats vous seront partagés à l'automne 2012. À la demande, un pharmacien d'officine peut contacter l'INSPQ pour obtenir une trousse et faire des prélèvements localement.

Conclusion

Cette revue documentaire met en évidence les retombées des mises à jour de la liste des médicaments dangereux du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Si certaines parties prenantes se questionnent sur la pertinence d'ajouter à la liste des formes orales solides en apparence sans risque (p. ex., les antidépresseurs, les antiépileptiques, etc.), les deux dernières mises à jour de la liste montrent que son contenu est susceptible d'augmenter au fil des années.

Forts de cette réflexion, nous retenons deux avenues :

1. Il incombe de ségréger les produits de cette liste et il apparaît irréaliste de se doter localement (au sein d'une pharmacie d'officine, au sein d'un établissement de santé, au sein d'une province, etc.) d'une liste « pertinente » tant la consultation des preuves est fastidieuse, difficile à analyser et à extrapoler chez l'humain. Personne ne peut prédire quel sera le niveau d'exposition d'un employé compte tenu du nombre d'heures travaillées, des mesures de protection en place, des déversements et contacts directs avérés, etc. Bien que notre démarche initiale ait eu pour objectif d'établir une liste précise de médicaments « réellement dangereux », force est de constater qu'il est plus prudent et réaliste de traiter tous les médicaments inclus à la liste comme dangereux. En quelques mots, ségréger les stocks pour être en mesure de les identifier et de les nettoyer adéquatement, porter des gants, réserver une zone de travail pour les manipulations, nettoyer adéquatement les équipements, informer suffisamment la clientèle apparaissent incontournables.
2. Par ailleurs, ne serait-il pas plus simple d'introduire des mesures de précautions universelles pour tout médicament et d'encourager un port de gants systématique, des vêtements dédiés au travail pour éviter la contamination croisée au domicile, d'assurer un entretien adéquat des surfaces de travail, de limiter la contamination croisée interpatients, etc.? Peut-être, mais il apparaît raisonnable de cibler la première avenue à court terme. Le pharmacien-propriétaire ou le chef de département de pharmacie a pour obligation d'informer et de protéger son personnel. Cette revue documentaire peut contribuer à ce transfert de connaissances auprès de la communauté pharmaceutique.

Pour toute correspondance

Jean-François Bussières
Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4603
Télécopieur : 514 345-4820
Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1) NIOSH. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/ (consulté en 2012-04).

2) ASSTSAS. Guide de prévention pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, Montréal, Québec : Association pour la santé et la sécurité au travail – secteur affaires sociales. 2008. [En ligne] http://www.asstsas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html (consulté le 2012-05-08).

3) NIOSH. List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2010. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf (consulté en 2012-04).

4) Loi sur la santé et sécurité du travail. [En ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_2_1/S2_1.html (consulté en 2012-03).

5) Règlement sur la santé et la sécurité au travail. [En ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=3&file=/S_2_1/S2_1R13.HTM (consulté 2012-03).

6) Centre Canadien d'hygiène et de sécurité au travail. SIMDUT – Généralités. [En ligne] http://www.cchst.ca/oshanswers/legisl/intro_whmis.html (consulté le 2012-05-11).

7) Ordre des pharmaciens du Québec. Bulletin d'informations professionnelles. La manipulation des médicaments dangereux en pharmaci, mai 2010, numéro 169.

8) Santé Canada. Monographies de produit. [En ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/monograph/index-fra.php (consulté le 2012-05-11).

9) ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990 47:1033–1049.

10) NIOSH. Process for updating the list of hazardous drugs. 2007. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105/ (consulté en 2012-03).

11) NIOSH. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012: Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drug List. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-190/0190-071911-document.pdf (consulté le 2012-05-11).

12) NIOSH. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012: Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drug List-Charge to Reviewers. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-190/0190-010112-chargeToReviewers.pdf (consulté le 2012-05-11).

13) ASHP. ASHP Recommends Evidence-Based Approach for Updating Hazardous Drug List. [En ligne] http://www.ashp.org/menu/News/NewsCapsules/Article.aspx?id=99# (consulté le 2012-05-14).

14) NIOSH. Summary of comments received through NIOSH. Docket with NIOSH responses. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-105-A/0105-A-040609-Summary.pdf (consulté le 2012-05-11).

15) NIOSH. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/docket190.html (consulté en 2012-03).

16) ASHP. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172–93.

17) INESS. Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les adultes (janvier 2011). 2012. [En ligne] http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=65&user_inesssdoc_pi1%5Bcode%5D=FICHE&user_inesssdoc_pi1%5Buid%5D=101&user_inesssdoc_pi1%5BbackUrl%5D=index.php%253Fid%253D49%2526no_cache%253D1%2526user_inesssdoc_pi1%25255Bannee%25255D%253D2011%2526user_inesssdoc_pi1%25255Bterme%25255D%253Dantid%2525C3%2525A9presseurs%2526user_inesssdoc_pi1%25255Bpointer%25255D%253D0%2526user_inesssdoc_pi1%25255Bsubmit%25255D%253DAfficher&cHash=e5d04473c0cc6f941c1c7d7145b61342 (consulté en 2012-04).

18) GlaxoSmithKline. Monographie chlorhydrate de paroxétine. Révisée le 19 octobre 2010.

19) Källén B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. Reprod Toxicol. 2006 Apr;21(3):221-222.

20) NIOSH. NIOSH Response to Peer Reveiw Comments. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105-a/pdfs/ResponsetoPeer.pdf (consulté en 2012-03).

21) OPQ, Fontaine, L. Manipulation des produits potentiellement dangereux en pharmacie communautaire, Informations professionnelles, n° 138, mai 2003, 5 pages.

22) NIOSH. NIOSH Response to Peer Reveiw Comments. [En ligne] http://www.cdc.gov/niosh/review/public/105-a/pdfs/ResponsetoPeer.pdf (consulté en 2012-03).

23) Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol. 2008 Nov;66(5):695-705.

24) O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations? J Obstet Gynaecol Can. 2008 Aug;30(8):696-701.

25) Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010 Mar;88(3):159-70.

26) Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Nov;156(11):1129-32.

27) William Pryse-Phillips; Doris E. Yuen; Ba' Pham. Perinatal Outcome Following Third-Trimester Exposure to Paroxetine: An Alternative Interpretation. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(6):601.

28) Ceylan ME, Turkcan A, Ozer U. Paroxetine may cause increase in carcinoebmryonic antigen (CEA). Eur J Clin Pharmacol. 2009 Dec;65(12):1271.

29) Tudela E, Villier C, Mallaret M. Toxic epidermal necrolysis associated with paroxetine. Gen Hosp Psychiatry. 2009 May-Jun;31(3):297-298.

30) Ahmed R, Eagleton C. Toxic epidermal necrolysis after paroxetine treatment. N Z Med J. 2008 May 23;121(1274):86-9.

31) Micromedex. Comparative dosage table – selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepiniphrin reuptake inhibitors (selected). [En ligne] http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/1CED60/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D2650E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=9462&contentSetId=50&title=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29&servicesTitle=COMPARATIVE+DOSAGE+TABLE+-+SELECTIVE+SEROTONIN+REUPTAKE+INHIBITORS+AND+SEROTONIN-NOREPINEPHRINE+REUPTAKE+INHIBITORS+%28SELECTED%29 (consulté le 2012-05-04).